

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2001187797 A

(43) Date of publication of application: 10.07.2001

(51) Int. Cl. C07H 17/08

(21) Application number: 2000359948

(22) Date of filing: 27.11.2000

(30) Priority: 26.11.1999 ES 1999 992620

(71) Applicant: ASTUR PHARMA SA

(72) Inventor: BAYOD JASANADA MIGUEL
SANTOSLLORENTE GARCIA ISIDRO
FERNANDES MARI FELIX(54) METHOD FOR PREPARING AZITHROMYCIN
IN FORM OF NONCRYSTALLINE AND
CRYSTALLINE DIHYDRATE

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for preparing Azithromycin being a semi-synthetic macrolide having an excellent antibacterial activity against a gram-positive bacteria or a gram-negative

bacteria in the form of non-crystalline and crystalline dihydrate.

SOLUTION: This invention relates to the method for preparing non-crystalline 9-deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A (Azithromycin) by lyophilizing an aliphatic alcohol solution or a cyclic ether solution of crystalline Azithromycin.

COPYRIGHT: (C)2001,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-187797

(P2001-187797A)

(43) 公開日 平成13年7月10日 (2001.7.10)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード (参考)

C 0 7 H 17/08

C 0 7 H 17/08

A

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2000-359948 (P2000-359948)

(22) 出願日 平成12年11月27日 (2000.11.27)

(31) 優先権主張番号 9 9 0 2 6 2 0

(32) 優先日 平成11年11月26日 (1999.11.26)

(33) 優先権主張国 スペイン (E S)

(71) 出願人 500543890

アストゥール、ファルマ、ソシエダッド、
アノニマ

ASTUR PHARMA S. A.
スペイン国マドリッド、カリエ、カレルエ
ガ、79

(72) 発明者 ミゲル、サントス、パヨッド、ヤサナーダ
スペイン国アストゥリアス、シルボタ、ボ
リゴノ、インドゥストリアル、シルボタ、
ビー、2 ビー - 23

(74) 代理人 100064285

弁理士 佐藤 一雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非結晶および結晶二水和物形態のアジスロマイシンの調製

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 アジスロマイシンの新規調製方法を提供す
る。

【解決手段】 結晶アジスロマイシンの脂肪族アルコー
ル溶液または環状エーテル溶液を凍結乾燥することを特
徴とする、非結晶形態の9-デオキゾー9a-アザー9
a-メチルー9a-ホモエリスロマイシンA (アジスロ
マイシン) の調製方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】結晶アジスロマイシンの脂肪族アルコール溶液または環状エーテル溶液を凍結乾燥することの特徴とする、非結晶形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA（アジスロマイシン）の調製方法。

【請求項2】凍結乾燥に用いる溶剤が tert-ブタノールである、請求項1記載の方法。

【請求項3】凍結乾燥に用いる溶剤が1,4-ジオキサンである、請求項1記載の方法。

【請求項4】結晶アジスロマイシンの脂肪族アルコール溶液、好ましくはエタノール溶液またはイソプロパノール溶液を蒸発、乾燥することの特徴とする、非結晶形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA（アジスロマイシン）の調製方法。

【請求項5】アジスロマイシンの tert-ブタノール溶液に水を添加した後、結晶化させることの特徴とする、結晶二水和物形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA（アジスロマイシン）の調製方法。

【請求項6】石油エーテルと水との混合物にアジスロマイシンの tert-ブタノール溶液を添加することによりその溶液から結晶化することの特徴とする、結晶二水和物形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA（アジスロマイシン）の調製方法。

【請求項7】結晶二水和物形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA（アジスロマイシン）の調製方法であって、次の工程を特徴とする調製方法：

- ・室温およびpH2~4の範囲で希酸（例えば硫酸、塩酸、シュウ酸）を作用させることによる、有機溶剤（例えば酢酸エチル、アセトニトリル、メタノールまたはエタノール）中での 9-デオキソ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸の加水分解。

- ・tert-ブタノール中でのアジスロマイシンの溶解。

- ・水の添加による結晶化。

【請求項8】結晶二水和物形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA（アジスロマイシン）の調製方法であって、次の工程を特徴とする調製方法：

- ・室温およびpH2~4の範囲で希酸（例えば硫酸、塩酸、シュウ酸）を作用させることによる、有機溶剤（例えば酢酸エチル、アセトニトリル、メタノールまたはエタノール）中での 9-デオキソ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸の加水分解。

- ・tert-ブタノール中でのアジスロマイシンの溶解。

- ・石油エーテルと水との混合物への添加による結晶化。

【請求項9】非結晶形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-

-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA（アジスロマイシン）の調製方法であって、次の工程を特徴とする調製方法：

- ・室温およびpH2~4の範囲で希酸（例えば硫酸、塩酸、シュウ酸）を作用させることによる、有機溶剤（例えば酢酸エチル、アセトニトリル、メタノールまたはエタノール）中での 9-デオキソ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸の加水分解。

- ・アジスロマイシンの tert-ブタノール溶液の凍結乾燥。

【請求項10】非結晶形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA（アジスロマイシン）の調製方法であって、次の工程を特徴とする、調製方法：

- ・室温およびpH2~4の範囲で希酸（例えば硫酸、塩酸、シュウ酸）を作用させることによる、有機溶剤（酢酸エチル、アセトニトリル、メタノールまたはエタノール）中での 9-デオキソ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸の加水分解。

- ・アジスロマイシンの脂肪族アルコール溶液、好ましくはエタノール溶液またはイソプロパノール溶液の蒸発、乾燥。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、非結晶および結晶二水和物形態のアジスロマイシンの調製に関する。アジスロマイシン（Azithromycin）は、アザリド（azalide）9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンAのUSAN一般名であり、その系統的名称は 1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-15-オン、13-（（2,6-ジデオキシ-3-C-メチル-1-3-O-メチル- α -L-リボヘキソピラノシル）-オキシ）-2-エチル-3,4,10-トリヒドロキシ-3,5,6,8,10,12,14-ヘプタメチル-11-（（3,4,6-トリデオキシ-3-（ジメチルアミノ）- β -D-キシロ（xylo）-ヘキソピラノシル）オキシ）である。このものはグラム陽性菌および、ある場合にはグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を示す半合成マクロライドである（H.A. K first, G.D. Sides, Antimicrob. Agents. Chemother. 1989, 33, 1419-1422）。このマクロライドの臨床的使用は日和見感染の治療へとその応用分野を広げつつある（F. Lecomte, Rev. Med. Interne 1998, 19(4), 255-61; S. Alvarez-Elcoro, Mayo Clin. Proc. 1999, 74(6), 613-34; J. Schater, Lancet, 1999, 354(9179), 630-35）。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】図1はアジスロマイシン1の異なった合成経路を示す。図1

に示す中間体の名称を次表に集約する。

中間体	名称
<u>1</u>	アジスロマイシン
<u>2</u>	エリスロマイシンAオキシム
<u>3</u>	6,9-イミノエーテル
<u>4</u>	9,11-イミノエーテル
<u>5</u>	アザエリスロマイシンA
<u>6</u>	アザエリスロマイシン 11,12-水素オルトホウ酸 (hydrogenorthoborate)
<u>7</u>	アジスロマイシン 11,12-水素オルトホウ酸

【0003】次表に、アジスロマイシン1に対する異なる論文、著者および出願人を集約する。
った合成経路 (A、B、C、D、E) を記載した特許、

経路	特許	論文	著者	出願人
A	a) US4,328,334 ・ US4,517,359	・ J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1986, 1881 ・ J. Chem. Res., 1988, 132 ・ 同上縮小版, 1988, 1239	S. Djokic	PLIVA
B	b) US 4,474,768		G.M.Bright	PFIZER
C	c) US 5,686,587 d) EP 0,699,207 e) ES 2,104,386		B.V. Yang	PFIZER
D	f) US 5,869,629 g) EP 0,827,965 h) ES 2,122,905	・ J. Org. Chem, 1997, 62, (21), 7479-7481 ・ Magn. Reson. Chem, 1998, 36, 217-225	M. Bayod	ASTUR- PHARMA
E	i) EP 0,879,823		W. Heggie	HOVIONE

アジスロマイシン1について実施した構造解明研究によれば、二つの異なった結晶形態の存在を示す：吸湿性一水和物および非吸湿性二水和物であり、EP 0,298,650号公報に記載があるように、治療処置に使用する処方物の製造には後者が好ましい。

【0004】次の鑑別アッセイにより、アジスロマイシン二水和物は吸湿性アジスロマイシンから容易に区別できる：

a) 上記二水和物形態は、その百分位数水分含有量を理論値4.6%に極めて接近している一定値 (4.5 ~ 5%)

に保つ。

b) アジスロマイシン二水和物の示差熱量測定分析 (DS C) では、115 ~ 135 °C 間で変わり得る単一吸熱の存在を示し、この工程の間に吸収されるエネルギーは 27 ~ 34 cal/g の範囲である。

c) 各結晶形態は、それ自体の特徴ある X 線回折スペクトルを表す。

d) 両結晶形態の KBr での赤外スペクトルは明瞭な差異を示す：

アジスロマイシン二水和物	アジスロマイシン一水和物
ν (cm ⁻¹)	ν (cm ⁻¹)
3560 および 3496 (二つの鋭いバンド)	3500 (広いバンド)
1344	存在なし
1282 および 1268 (二つの鋭いバンド)	1280
1083	存在なし

【0005】上記の結晶形態とは異なった形態のアジスロマイシン1を与える、二つの他の合成経路も開示されている。これらの場合、アジスロマイシンは単なる蒸発、乾燥により得られる。しかし、これらの文献等で

は、得られたアジスロマイシンの結晶状態に関する言及はない。

【0006】

特許	出願人 (著者)	優先権	方法
・ WO 94/26758	PFIZER	May 19, 1993	塩化メチレン蒸発

- a) US 5,686,587 (B.V. Yang)
 b) EP 0,699,207
 c) ES 2,104,386
 · BE 892,357 PLIVA Mar. 3, 1981 クロロホルム蒸発
 · US 4,517,359 (S. Djokic)

【0007】次表に、アジスロマイシン1の両結晶形態
 の調製のための異なった方法を要約する。

結晶形態	特許	出願人 (著者)	優先権	方法
吸湿性 一水和物	a) EP0,101,186	Pfizer	July 19, 1982	エタノール/水からの再結晶。
吸湿性 一水和物	b) US 4,474,768	(G.M.Bright)		
吸湿性 一水和物	c) EP 0,298,650	Pfizer	July 9, 1997	エタノール/水からの再結晶。
非吸湿性 二水和物	d) EP0,298,650	(D.Allen)		THF / 石油エーテル/水からの再結晶。
	e) WO 89/00576	Pfizer	July 9, 1997	
	f) ES 2,038,756	(D.Allen)		
非吸湿性 二水和物	g) CN 1,093,370 (Chem. Abs. 29525q,124,1996)	Faming Zhuanli.... (Q.Song)	Dec.10,1993	・アセトン/水からの再結晶。 ・他の溶剤 (メタノール、DMF、アセトニトリル、ジオキサン、...)および水からの再結晶。
非吸湿性 二水和物	h) EC 95-1389	CEMO- TECNICA- SINTYAL	May,1995	アセトン/水からの再結晶。
非吸湿性 二水和物	i) EP 0,827,965	ASTUR		
非吸湿性 二水和物	j) ES 2,122,905	PHARMA	July,11,1996	アセトン/水からの再結晶。
非吸湿性 二水和物	k) US 5,869,629	(M.Bayod)		
非吸湿性 二水和物	l) EP 0,941,999	HOVIONE (W.Heggie)	Mar.13,1998	アジスロマイシンのアセトン/水中の塩基中和酸溶液からの沈殿。
結晶形態	文献	著者	日付	方法
非吸湿性 二水和物	· J. Chem. Res., 1988,132	S.Djokic	May.13,1998	2種の再結晶: 1.アジスロマイシンのアセトン/水中塩基中和酸溶液からの沈殿。
	m) idea miniprint., (PLIVA) 1988,1239,	(PLIVA)	(June 4,1987受理)	2.エチルエーテルから。 アセトン/水からの再結晶。
非吸湿性 二水和物	· J.Org.Chem, 1997,62, (21), 7479-7481	M.Bayod (ASTUR- PHARMA)	Nov.,1997 (May 1,1997受理)	
吸湿性 一水和物	J.Org. Chem, 1997,62,(21), 7479-7481	M.Bayod (ASTUR PHARMA)	Nov., 1997 (May 1,1997受理)	エタノール/水からの再結晶。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は以下の内容に関する。次の方法および技法により特徴づけられ、かつ明瞭に差別化される非結晶および結晶二水和物形態のマクロライドアジスロマイシンの新規調製方法:

1. IR分光分析
2. 示差走査熱量測定 (DSC)
3. X線回折
4. 吸湿性
5. 結晶度試験 (偏光顕微鏡)

更に詳しくは以下の内容に関する。

(1) 結晶アジスロマイシンの脂肪族アルコール溶液または環状エーテル溶液を凍結乾燥することを特徴とする、非結晶形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA (アジスロマイシン) の調製方法。

(2) 凍結乾燥に用いる溶剤がtert-ブタノールであ

る、上記(1)記載の方法。

(3) 凍結乾燥に用いる溶剤が1,4-ジオキサンである、上記(1)記載の方法。

(4) 結晶アジスロマイシンの脂肪族アルコール溶液、好ましくはエタノール溶液またはイソプロパノール溶液を蒸発、乾燥することを特徴とする、非結晶形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA (アジスロマイシン) の調製方法。

(5) アジスロマイシンの tert-ブタノール溶液に水を添加した後、結晶化させることを特徴とする、結晶二水和物形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA (アジスロマイシン) の調製方法。

(6) 石油エーテルと水との混合物にアジスロマイシンのtert-ブタノール溶液を添加することによりその溶液から結晶化することを特徴とする、結晶二水和物形態の 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリ

スロマイシンA (アジスロマイシン) の調製方法。

(7) 結晶二水和物形態の 9-デオキシ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA (アジスロマイシン) の調製方法であって、次の工程を特徴とする調製方法:

- ・室温およびpH2~4の範囲で希酸(例えば硫酸、塩酸、シュウ酸)を作用させることによる、有機溶剤(例えば酢酸エチル、アセトニトリル、メタノールまたはエタノール)中での 9-デオキシ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸(hydrogenorthoborate)の加水分解。
- ・tert-ブタノール中でのアジスロマイシンの溶解。
- ・水の添加による結晶化。

(8) 結晶二水和物形態の 9-デオキシ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA (アジスロマイシン) の調製方法であって、次の工程を特徴とする調製方法:

- ・室温およびpH2~4の範囲で希酸(例えば硫酸、塩酸、シュウ酸)を作用させることによる、有機溶剤(例えば酢酸エチル、アセトニトリル、メタノールまたはエタノール)中での 9-デオキシ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸の加水分解。
- ・tert-ブタノール中でのアジスロマイシンの溶解。
- ・石油エーテルと水との混合物への添加による結晶化。

(9) 非結晶形態の 9-デオキシ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA (アジスロマイシン) の調製方法であって、次の工程を特徴とする調製方法:

- ・室温およびpH2~4の範囲で希酸(例えば硫酸、塩酸、シュウ酸)を作用させることによる、有機溶剤(例えば酢酸エチル、アセトニトリル、メタノールまたはエタノール)中での 9-デオキシ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸の加水分解。
- ・アジスロマイシンのtert-ブタノール溶液の凍結乾燥。

(10) 非結晶形態の 9-デオキシ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA (アジスロマイシン) の調製方法であって、次の工程を特徴とする、調製方法:

- ・室温およびpH2~4の範囲で希酸(例えば硫酸、塩酸、シュウ酸)を作用させることによる、有機溶剤(酢酸エチル、アセトニトリル、メタノールまたはエタノール)中での 9-デオキシ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸の加水分解。
- ・アジスロマイシンの脂肪族アルコール溶液、好ましくは

結晶アジスロマイシン二水和物

はエタノール溶液またはイソプロパノール溶液の蒸発、乾燥。

(発明の具体的な説明) まず本発明は、アジスロマイシン1を調製するための一連の新規方法を提供する:

- ・その結晶二水和物形態を調製するための方法であって、tert-ブタノール/水の混合物からアジスロマイシンを結晶化させることを特徴とする方法。この方法では結晶アジスロマイシン二水和物を tert-ブタノール中に溶解し、水の添加後に48~72時間結晶化させる。
- ・その結晶二水和物形態を調製するための方法であって、tert-ブタノール/石油エーテル/水の混合物からアジスロマイシンを結晶化することを特徴とする方法。この方法では結晶性アジスロマイシン二水和物を tert-ブタノール中に溶解し、石油エーテルと水との混合物中に添加する。この溶液を48~72時間結晶化させる。
- ・アジスロマイシンの tert-ブタノール(2-メチル-2-プロパノール)溶液を凍結乾燥させる手段による非結晶アジスロマイシンの調製方法。

・アジスロマイシンの脂肪族アルコール(好ましくはエタノールまたはイソプロパノール)溶液を蒸発させる手段による非結晶アジスロマイシンの調製方法。

【0009】第二に本発明は、次の技法を使用した非結晶アジスロマイシンの特徴付けおよび結晶形態(二水和物および一水和物)からの、その明白な差異を記載する:

- ー赤外分光分析
- ー示差走査熱量測定(DSC)
- ーX線回折
- ー吸湿性
- ー偏光顕微鏡による結晶度試験

【0010】本発明の目的である諸方法は、特に工業的スケールにおいて既知方法より有利である:

ー凍結乾燥は、均一性、純度、および異なったバッチ間の分析データの整合性に関して優れた結果が保証される手法である。

ーこの結晶化方法は緩慢な結晶成長を特徴とし、異なったバッチ間の均一性および粒子分布を著しく改善する。これによれば、文献記載の方法および上記方法により得られる結晶アジスロマイシン二水和物中に常に存在する非結晶画分(X線およびDSCで検出される)の存在が最少化される。

【0011】上記技法を用いて結晶アジスロマイシン二水和物とその非結晶形態間に観察される差異を次に示す:

1. FT-IR Nicolet® (商品名) Impact 410 Instrument中に記録された両アジスロマイシン形態の赤外スペクトル(KBr)は明瞭に異なっている。殆どの有意なバンドが次表に集約されているスペクトルを図2に再現する:

非結晶アジスロマイシン

ν (cm ⁻¹)	ν (cm ⁻¹)
3561 および 3496 (二つの鋭いバンド)	3500 (広いバンド)
1344	存在なし
1282, 1269 および 1251 (三つの鋭いバンド)	1280 および 1257 (二つの鋭いバンド)
1083	存在なし

【0012】DSC. 図3に、窒素下に加熱速度5℃/分で、20~300℃で走査して得られたサーモグラム(万能V2, 3C TA 機器 (UNIVERSAL V2, 3C TA INSTRUMENTS))を示す。非結晶形態のサーモグラムは、なんらの溶融ピークを示さず、結晶アジスロマイシン二水和物に対応するものとは明瞭に区別される。X線回折スペクトルを、Philips® PW 1710 回折計を用いて記録した。非結晶アジスロマイシンに対応するスペクトル(図4)が明確な最高点到欠けることにより特徴付けられるように、この固体は無定形であると考えられる。吸湿性。水分3%を含む非結晶アジスロマイシンの二つの異なった試料を相対湿度75%をこえる大気下に保持した。8時間後、第1試料の水分含有量が5.3%であったのに対して、第2試料は72時間後に9.9%の水分を含んでいた。このように非結晶アジスロマイシンは、適度に吸湿性である。これらの粒子は複屈折を示さないで、非結晶アジスロマイシンを用いて実施した結晶度試験(偏光顕微鏡)はネガティブであった。

IR (KBr) ν_{max} = 3500, 2980, 2960, 1730, 1470, 1390, 1170, 1090, 1060 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2.21 (NMe₂), 3.27 (OMe) ppm

(部分)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 180.0 (C=O), 79.63 (C₁₁), 76.46 (C₁₂),

(部分) 58.7 (C₁₀), 57.1 (C₉), 49.4 (OMe), 40.2 (NMe₂) ppm

¹¹B-NMR (CDCl₃) δ = 9.9 ppm $\omega_{1/2}$ = 200 Hz

TLC rf = 0.28 (石油エーテル: 酢酸エチル: ジエチルアミン 75:25:10)

展開液: エタノール/バニリン (硫酸)

【0014】9-デオキシソ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸の調製
50gの9-デオキシソ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸を500mlのクロロホルム中に溶解し、次いで5.5mlのギ酸と11.75mlの水溶性35~40%ホルムアルデヒドとの混合物を添加する。加圧下、この反応混合物を14時間加熱し、次いで15~20℃に冷却する。500mlの水を加え、20

【0013】

【実施例】9-デオキシソ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸の調製

89gの9-デオキシソ-6-デスオキシ-6,9-エポキシ-9,9a-ジヒドロ-9a-アザ-ホモエリスロマイシンAを450mlのメタノール中に溶解し、-5~-10℃に冷却する。所定の間この温度を維持しながら、各2.2gの水素化ホウ素ナトリウム (sodiumborohydride) 16部を添加する。温度および攪拌条件をさらに2時間維持し、反応物の大部分を20℃にする。20時間後、メタノールを蒸発、乾燥する。残渣を500mlの塩化メチレンおよび750mlの水中に溶解し、30分間振とうする。有機相を分離し、水性相を250mlの塩化メチレンで抽出する。有機相を併合しセライト上で濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥するまで濃縮すると、85gの9-デオキシソ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸が得られる。

%硫酸を加えて混合物をpH = 4にする。混合物を15分間振とうし、下部有機相を分離する。アルカリ水性相を2×100mlの塩化メチレンで抽出する。有機相を併合しセライト上で濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発、乾燥する。得られる残渣を250mlのエチルエーテルで2回洗浄すると、29gの乾燥残渣の9-デオキシソ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素オルトホウ酸が得られる。

IR (KBr) ν_{max} = 3500, 1730, 1470, 1390, 1090, 1070 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2.00 (NMe₂), 2.30 (NMe), 3.37 (OMe) ppm

(部分)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 179.9 (C=O), 79.40 (C₁₁), 77.09 (C₁₂), 68.84

(部分) (C₉), 64.08 (C₁₀), 49.36 (OMe), 40.18 (NMe₂),

34.39 (NMe) ppm

¹¹B-NMR (CDCl₃) δ = 10.1 ppm $\omega_{1/2}$ = 180 Hz

m/e M⁺ = 775.5

TLC

rf = 0.38 (石油エーテル: 酢酸エチル: ジエチルアミン
75:25:10)

展開液: エタノール/バニリン (硫酸)

【0015】・9-デオキソ-9a-アザ-11,12-デス
オキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,
12-水素オルトホウ酸の加水分解。9-デオキソ-9a-
アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA (アジ
スロマイシン) の合成

22gの9-デオキソ-9a-アザ-11,12-デスオキシ-
9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA 11,12-水素
オルトホウ酸を250mlのアセトニトリル中に溶解し、次
いでこれに125mlの水を加える。この混合物に20%硫酸
を添加してpH=2とし、30分間撹拌を維持する。350m

IR (KBr) ν_{max} = 3500, 3000, 2970, 1740, 1470, 1380, 1280, 1060 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2.31 (NMe₂), 2.34 (NMe), 3.38 (OMe) ppm

(部分)

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 178.9 (C=O), 73.08 (C₁₂), 72.32 (C₁₁), 69.88

(部分)

(C₉), 62.43 (C₁₀), 49.37 (OMe), 40.23 (NMe₂),
35.92 (NMe) ppmm/e M^+ = 749.5

HPLC USP XXIII に準拠対応

TLC rf = 0.62 (石油エーテル: 酢酸エチル: ジエチルアミン
75:25:10)

展開液: エタノール/バニリン (硫酸)

【0016】・9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-
9a-ホモエリスロマイシンA二水和物の調製。方法A。
25gの結晶アジスロマイシン二水和物を130mlのtert-
ブタノール中に30℃に加熱して溶解する。この溶液を
ろ過し、130mlの水を6時間に亘って加える。2N-NaOH
を加えて生成混合物をpH = 11にし、10℃未満に冷却
し、次いで48~72時間撹拌する。ろ過により結晶を補集
し、乾燥(80mmHg/25℃)すると15gのアジスロマイシ
ン二水和物が得られる。IR (KBr) ν_{max} = 3560, 3496, 1
740, 1470, 1380, 1344, 1282, 1268, 1251, 1093 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$
(CDCl_3)、 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)、m/e、TLC および HP
LC は上記実施例のものと同じ。

【0017】・9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-
9a-ホモエリスロマイシンA二水和物の調製。方法B。
25gの結晶アジスロマイシン二水和物を50mlのtert-
ブタノール中に30℃に加熱しながら溶解する。この溶
液をろ過し、500mlの石油エーテルと20mlの水との混合
物上に注ぐ。生成混合物を10℃未満に冷却し、次いで48
~72時間撹拌する。ろ過により結晶を補集し、乾燥(80
mmHg/25℃)すると、12gのアジスロマイシン二水和物
が得られる。

IR (KBr)、 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)、 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)、m/
e、TLC および HPLCは上記実施例のそれらと同じ。

【0018】・非結晶 9-デオキソ-9a-アザ-9a-
メチル-9a-ホモエリスロマイシンAの調製。方法A。
5gの結晶アジスロマイシン二水和物を25mlのtert-

1の塩化メチレンと350mlの水との混合物中に上記酸性
溶液を注ぎ、直ちに48%石灰を加えてpH = 9にす
る。混合物を15分間振とうし、下部有機相を分離する。
アルカリ水性相を2×100mlの塩化メチレンで抽出す
る。併合した有機相をセライト上でろ過し、蒸発、乾燥
する。残渣を50mlのエタノール中に溶解し、60mlの水
を30分にわたり添加する。2時間沈殿させ、ろ過により
固形分を補集し、40℃で減圧乾燥すると15gの9-デオ
キソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシ
ンA (アジスロマイシン) が得られる。

ブタノール中に30℃に加熱しながら溶解する。この溶液
をろ過し、冷却浴中で固化させる。溶剤を室温および10
 $^{-2}$ mmHgで昇華させる。得られる固形物を乾燥(80mmHg
/40℃)させると、5gの非結晶アジスロマイシンが得
られる。

IR (KBr) ν_{max} = 3500, 1740, 1470, 1280, 1268, 1257 cm^{-1} (図2参照) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)、 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)、m/e、TLC お
よび HPLC は上記実施例のものと同じ。 H_2O % (K.F.) = 3.0 %

DSC = 図3参照

X線回折 = 図4参照

【0019】・非結晶 9-デオキソ-9a-アザ-9a-
メチル-9a-ホモエリスロマイシンAの調製。方法B。
5gの結晶アジスロマイシン二水和物を25mlのエタノ
ール中に溶解する。この溶液をろ過し、溶剤を室温および
150mmHgで蒸発させる。得られる固形物を乾燥(80mmHg
/40℃)させると、5gの非結晶アジスロマイシンが得
られ、分析データは上記実施例のものと同じである。

【図面の簡単な説明】

【図1】アジスロマイシン1の異なった合成経路図。

【図2】結晶アジスロマイシン二水和物と非結晶アジ
スロマイシンの赤外スペクトル。【図3】結晶アジスロマイシン二水和物と非結晶アジ
スロマイシンのサーモグラム。

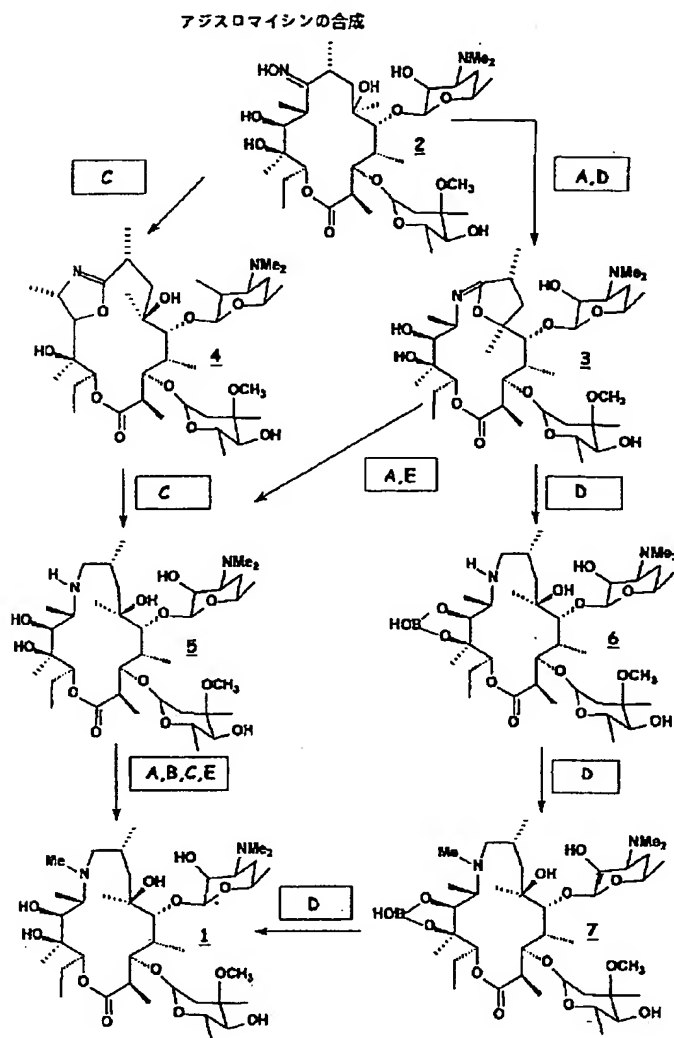
【図4】結晶アジスロマイシン二水和物と非結晶アジ

ロマイシンのX線回折データ。

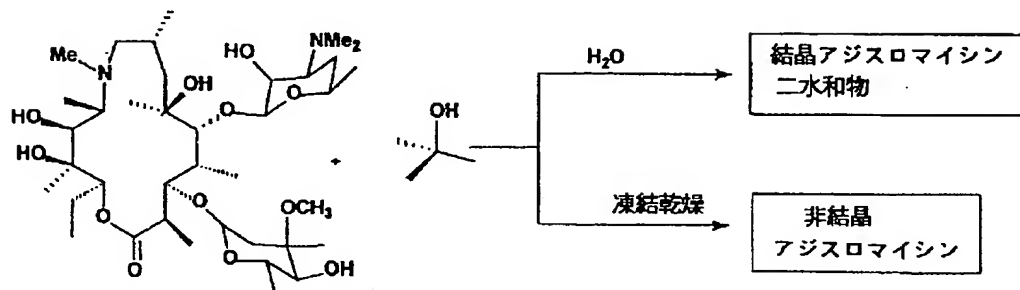
ロマイシンの調製経路図。

【図5】 結晶アジスロマイシン二水和物と非結晶アジス

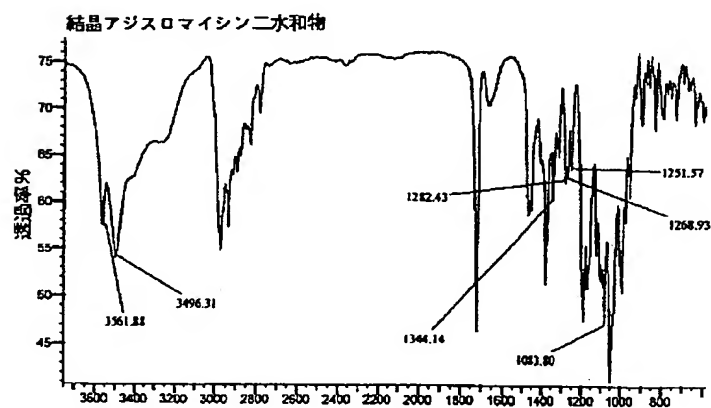
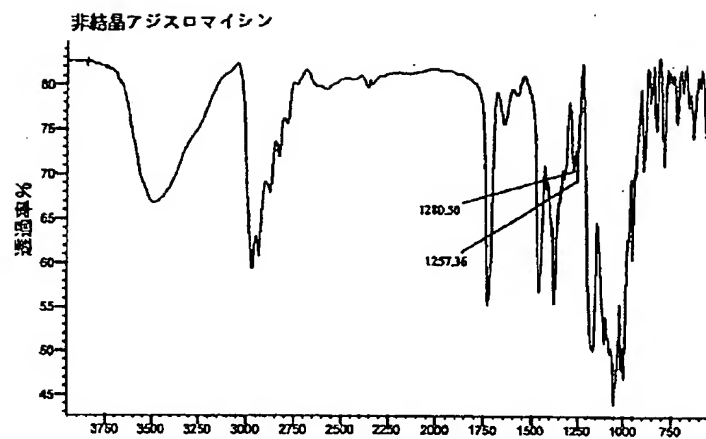
【図1】



【図5】

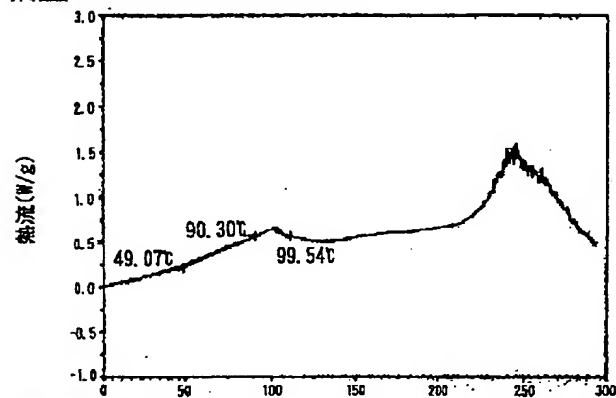


【図2】



【図3】

非結晶アジスロマイシンのサーモグラム

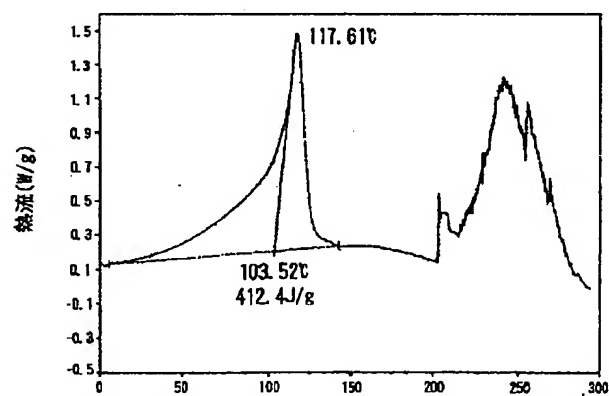


外部降下(Exo down)

温度(°C)

UNIVERSAL V2, 3C
TA INSTRUMENTS

結晶アジスロマイシン二水和物のサーモグラム



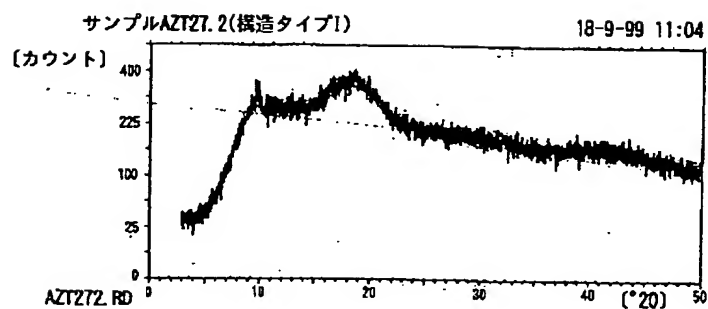
外部降下(Exo down)

温度(°C)

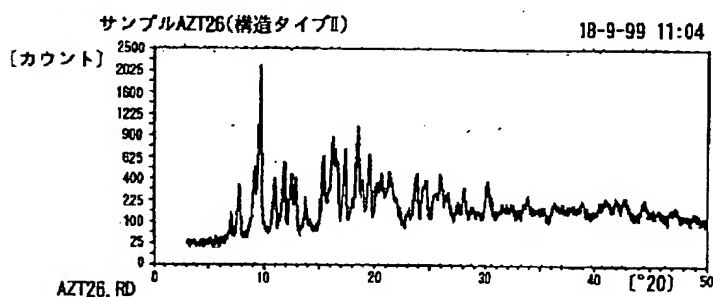
UNIVERSAL V2, 3C
TA INSTRUMENTS

【図4】

非結晶アジスロマイシン



結晶アジスロマイシン二水和物



フロントページの続き

(72)発明者 イジドロ、ロレンテ、ガルシア
スペイン国アストゥリアス、シルボタ、ボ
リゴノ、インダストリアル、シルボタ、
ビー、2ビー-23

(72)発明者 フェリックス、フェルナンデス、マリ
スペイン国アストゥリアス、シルボタ、ボ
リゴノ、インダストリアル、シルボタ、
ビー、2ビー-23

BEST AVAILABLE COPY